



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 103715 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 31.08.1999

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

A 61L 27/00, 31/00, A 61C 8/00,
A 61F 2/28

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 971692

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 21.04.1997

(24) Alkupäivä - Löpdag 21.04.1997

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 22.10.1998

(73) Haltija - Innehavare

1. Ylänen, Heimo, Skepparegatan 2 A 30, 20810 Turku, (FI)
2. Aro, Hannu, Valtaojantie 4, 20810 Turku, (FI)
3. Karlsson, Kaj, Dragonvägen 48, 20720 Åbo, (FI)
4. Yli-Urpo, Antti, Värttinäkatu 17, 20660 Littoinen, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Ylänen, Heimo, Skepparegatan 2 A 30, 20810 Turku, (FI)
2. Aro, Hannu, Valtaojantie 4, 20810 Turku, (FI)
3. Karlsson, Kaj, Dragonvägen 48, 20720 Åbo, (FI)
4. Yli-Urpo, Antti, Värttinäkatu 17, 20660 Littoinen, (FI)

(74) Asiamies - Ombud: Turun Patenttitoimisto Oy, PL 99, 20521 Turku

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Uusi komposiitti ja sen käyttö
Ny komposit och dess användning

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DD C 242217 (C 03C 10/08), US A 5480438 (A 61F 2/28)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on huokoinen komposiitti, joka käsittää

- bioaktiivisesta materiaalista valmistettuja partikkeleita A, ja
- partikkeleita B, jotka on valmistettu ei-bioaktiivisesta tai heikosti bioaktiivisesta ja mainitun bioaktiivisen materiaalin kanssa sintrattavissa olevasta materiaalista, jolloin partikkelit A ja partikkelit B on sintrattu yhteen huokoiseksi komposiitiksi.

Keksintö koskee myös implanttia, joka koostuu rungosta ja mainitusta komposiitista.

Uppfinningen gäller en porös komposit bestående av

- partiklar A tillverkade av ett bioaktivt material, och
- partiklar B tillverkade av ett icke-bioaktivt eller ett ringa bioaktivt material, som kan sintras tillsammans med nämnda bioaktiva material, varvid partiklarna A och B är ihopsintrade till en porös komposit.

Uppfinningen gäller även ett implantat bestående av en stomme och nämnda komposit.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

UUSI KOMPOSIITTI JA SEN KÄYTTÖ

Keksinnön kohteena on patenttivaatimuksessa 1 määritelty huokoinen komposiitti. Keksintö koskee edelleen implanttia, joka sisältää mainitun komposiitin.

YLEISET MÄÄRITELMÄT

- 5 Alla luetellut käsitteet on tässä esityksessä ymmärrettävä seuraavasti:

10 "Biomateriaali" on ei-elävää materiaalia, joka on tarkoitettu käytettäväksi ihmisen tai eläimen ruumiissa. Biomateriaali voi olla 1) inertti, 2) bioaktiivinen tai 3) bio-resorboiva (liukeneva).

"Inertti" tarkoittaa sitä, että ko. biomateriaali ei reagoi kudoksen kanssa.

15 "Bioaktiivinen materiaali" reagoi elimistön fysiologisissa olosuhteissa siten, että ko. materiaalista tehdyn kappaleen pintakerros muuttuu siten, että muodostuu kemiallinen sidos ympäröivän isäntäkudoksen kanssa.

20 "Osteokonduktiivinen" materiaali on sellainen biomateriaali, joka edistää uudisluun kasvua sen pintaa pitkin kuitenkin synnyttämättä uudisluuta esimerkiksi lihakseen sijoitettuna.

"Osteoinduktiivinen" aine on yleensä luukudoksen väliaineesta eristetty tai synteettisesti valmistettu ns. kasvutekijä, joka esimerkiksi lihaksessa saa aikaan uudisluun synnyn.

25 "Implantti" on mikä tahansa kudokseen asetettava keinomateriaalista tehty kappale, kuten keidonivel tai sen osa, ruuvi, fiksaatiolevy tai vastaava ortopedinen tai hammaslääketieteellinen väline.

"Isäntäkudos" tai "kudos" tarkoittaa luuta tai pehmytkudosta, johon em. implantti on kirurgisesti asetettu.

"Hienoliike" tarkoittaa kirurgisen implantin ja isäntäkudoksen rajapinnalla tapahtuvaa mikroskooppista (yleensä
5 alle 500 μm) dynaamisen kuormituksen aiheuttamaa liikettä.

KEKSINNÖN TAUSTA JA TEKNIIKAN TASO

Keksinnön taustan ja tekniikan tason valaisemiseksi käytettyjen julkaisujen, joihin jatkossa on viitattu, on katsottava sisältyvän alla esitettyyn keksinnön kuvaukseen.

10 Biomateriaalit ja niiden biologinen kiinnittyminen

Implantteja sekä lääketieteelliseen että hammaslääketieteelliseen tarkoitukseen on jo kauan valmistettu erilaisista materiaaleista. Eri metallit, metalliseokset, muovit, keraamit, lasikeraamit ja uusimmat eli bioaktiiviset lasit
15 eroavat toisistaan paitsi kestävyytensä myös implantin ja kudoksen rajapinnan ominaisuuksien puolesta. Inertit materiaalit, kuten metallit ja muovit, eivät reagoi kudoksen kanssa, jolloin implantin ja kudoksen välille jää aina rajapinta; implantti ja kudos muodostavat kaksi erillistä
20 systeemiä. Bioaktiiviset materiaalit, kuten hydroksidiapatiitti, lasikeraamit ja bioaktiiviset lasit reagoivat kemiallisesti kudoksen kanssa, jolloin implantin ja kudoksen rajapinnalle syntyy kemiallinen, varsinkin bioaktiivisilla laseilla suhteellisen vahva liitos. Implantti ja
25 kudos ovat siis kiinnittyneet toisiinsa. Kudoksen paranemisen nopeus ja mahdollinen kemiallinen liitos implanttiin riippuu käytetyn implanttimateriaalin kudosaktiivisuudesta.

Implantin rajapintaa suunniteltaessa on lisäksi huomioitava, että funktionaaliseen toimintaan tulevat implantit
30 joutuvat heti leikkauksen jälkeen rasituksen alaiseen liikkeeseen. Tämä haittaa paranemista ja heikentää lopullista tulosta. Lisäksi jäykän implantin rakenne ei välitä

rasitusta joustavaan luuhun, vaan kyseinen interfaasialue häiriintyy ja yhteenkasvaminen estyy. Ongelmia aiheuttaa monesti myös luun vähyys tai sen huono laatu. Jos vähäiseen tai huonolaatuiseen luuhun operoidaan esimerkiksi hammasim-

5 plantti, jää alkuvaiheen stabiliteetti saavuttamatta ja leikkaus epäonnistuu ilman luun etukäteen tapahtuvaa kasvattamista. Edellä mainituissa funktionaalisissa olosuhteissa häiriötöntä paranemista ei saada aikaan nykyisillä implanteilla.

10 Spesifiset kliiniset ongelmat

1. Implantin ja isäntäkudoksen välinen mekaaninen hienoliike estää niiden nopean, 6 - 12 viikon sisällä tapahtuvan yhteenkasvamisen (luisen liitoksen), jolloin kappale jää pysyvästi kiinnittymättä tukevasti ympäröivään kudokseen.

15 Tämän luisen liitoksen puuttumisen tiedetään johtavan aikaiseen (1 - 2 vuoden kuluessa) tai jopa vuosia myöhemmin tapahtuvaan implantin hitaaseen kliiniseen irtoamiseen ja uusintaleikkaustarpeeseen (1), (2).

2. Eräs tapa on tehdä implantin pinta huokoiseksi esimerkiksi mikroskooppisista titaanipalloista tai titaaninauhasta rakennetun 3-ulotteisen muutaman millimetrin paksuisen pintarakenteen avulla. Tähän pintarakenteeseen toivotaan tapahtuvan uudisluun kasvu isäntäkudoksesta. Tällainen huokoinen, biologisesti inaktiivinen pintarakenne aikaansaa

20 mikroskooppisen salparakenteen sisäänkasvavalle uudisluulle, mutta tämän liitoksen mekaaniset ominaisuudet eivät pysty riittävästi muuttumaan kuormitusolosuhteiden säätelemänä. Optimaalisessa implantin ja isäntäkudoksen luuliitoksen rakenteessa tapahtuu jatkuvaa uudelleenmukautumista,

25 jonka tarkoituksena on muotoilla rakenteen kestävyyttä kuormitusolosuhteita vastaavaksi.

30

3. Metallista valmistetun luuimplantin (kuten keino nivelen) kiinnittymistä isäntäluuhun on osoitettu (3) voitavan edistää bioaktiivisella pinnoitteella. Yleisimmin käytetty

- materiaali on synteettinen hydroksiapatiitti. Hydroksiapatiitin on todettu 1) edistävän kirurgisesti tukevasti kiinnitetyn implantin mekaanista kiinnittymistä isäntäluuhun, 2) vähentävän hienoliikkeen aiheuttamaa häiriötä
- 5 luuimplantin kiinnittymisessä isäntäluuhun ja 3) vähentävän paikallisten luupuutosten ja luuimplantin välisen kontaktin puuttumisen aiheuttamaa hidastunutta implantin kiinnittymistä. Hydroksiapatiitin kiinnitys implantin pinnalle tehdään ruiskutustekniikalla, jolloin pinnoitusainetta
- 10 tulee pääasiassa vain ruiskutus suunnasta avoimelle pinnalle. Biomekaanisesti ja biologisesti optimaalisin implantin pinta muodostaa 3-ulotteisen rakenteen, jossa rakenteen sisäinen välitila muodostaa kasvutilan sisäänkasvavalle luukudokselle. Paraneminen johtaa tällöin yhdistävän mikro-
- 15 skoopin salparakenteen syntyyn. Uudiskudoksen kasvu edistyy, jos huokoinen rakenne on tehty kokonaan bioaktiivisesta materiaalista. Tällöin bioaktiivinen pinnoitusmateriaali muodostaa 3-ulotteisen osteokonduktiivisen pinnan uudisluun kasvulle. Poikkeuksellisen vaikeissa tiloissa,
- 20 joissa isäntäluun kasvu on erityisen huonoa esimerkiksi luun huonon laadun tai vähyyden takia, uudisluun kasvua voidaan mahdollisesti edistää yhdistämällä bioaktiiviseen pinnoitemateriaaliin osteoinduktiivinen, luunmuodostusta suoraan edistävä komponentti.
- 25 Vaikka bioaktiivinen pinnoite voi parantaa implantin kiinnittymistä isäntäluuhun, on kuitenkin huomioitava, että tähän tekniikkaan liittyy monia ongelmia. Kahden ominaisuuksiltaan (kimmoisuus, lämpölaajeneminen) erilaisen materiaalin yhdistäminen on teknillisesti vaativaa. Metal-
- 30 lisen implantin pinnoitus bioaktiivisella keraamisella materiaaalilla voi johtaa pinnoitteen aikaiseen murtumiseen, sen nopeaan syöpymiseen tai sen hitaasti tapahtuvaan irtoamiseen (delaminaatio). Tämä on osoittautunut yleisimmäksi komplikaatioksi yritettäessä käyttää biokeraamisia aineita,
- 35 mukaan lukien hydroksiapatiitti, metalli-implanttien sileänä pinnoitusmateriaalina (4), (5), (6).

Optimaalisena ratkaisuna olisi sellainen konstruktio, joka hyödyntää bioaktiivisen pinnoitusmateriaalin edut alkuvaiheen luutumisen varmistamiseksi, mutta jossa on huomioitu mahdollisuus, että implantin pysyvä kiinnittyminen voidaan
5 varmistaa muilla pinnan rakenneratkaisuilla.

Eräs ongelma tunnetuilla bioaktiivisilla pinnoitteilla varustetuilla implanteilla on myös siinä, että bioaktiivinen pinta, joka on melko hauras, vaurioituu helposti, kun implantti pakotetaan luuhun.

10

KEKSINNÖN TARKOITUS

Keksinnön tarkoituksena on aikaansaada uusi komposiitti, joka yhdistettynä implanttiin varmistaa sekä nopean luutumisen että implantin pysyvän kiinnittymisen.

15 Keksinnön tarkoituksena on myös aikaansaada implantti, joka sallii implantin ja ympäröivän kudoksen (luun) hienoliikkeen ja kuitenkin varmistaa implantin ja luun nopean yhteenkasvamisen.

Keksinnön tarkoituksena on edelleen aikaansaada implantti,
20 joka voidaan pakottaa luuhun ilman riskiä, että bioaktiivinen pinta vaurioituu.

Keksinnön tarkoituksena on edelleen aikaansaada implantti, jonka pinnoitteen murtumisherkkyys ja irtoamisriski on pienempi kuin tunnetuilla implanteilla.

25 YHTEENVETO KEKSINNÖSTÄ

Keksinnön tunnusmerkit ilmenevät itsenäisistä patenttivaatimuksista.

Keksinnön kohteena on siten huokoinen komposiitti, joka on tarkoitettu implantin syvennyksen tai läpimenevän reiän
30 täytteeksi, ja joka käsittää bioaktiivisesta materiaalista

valmistettuja partikkeleita A, ja partikkeleita B, jotka on valmistettu ei-bioaktiivisesta tai heikosti bioaktiivisesta ja mainitun bioaktiivisen materiaalin kanssa sintrattavissa olevasta materiaalista, jolloin partikkelit A ja partikkelit B on sintrattu yhteen huokoiseksi komposiitiksi. Partikkelit A ja partikkelit B ovat olennaisesti tasakokoisia.

Keksinnön kohteena on lisäksi implantti, joka koostuu rungosta ja bioaktiivisesta, implantin pintaan ulottuvasta kerroksesta. Implantille on tunnusomaista, että runkoon on tehty syvennys tai läpimenevä reikä, joka sisältää edellä mainitun, keksinnönmukaisen komposiitin, joka muodostaa implantin pintakerroksen syvennyksen tai läpimenevän reiän kohdalla.

KUVIOIDEN LYHYT SELOSTUS

15 Kuviot 1A - 1C esittävät kaaviollisesti keksinnön mukaisen komposiitin kudosreaktiot ajan funktiona,

Kuviot 2A - 2B esittävät kaaviollisesti jatkuvan ja epäjatkuvan pinnoitteen käyttäytymistä implanttirungon taivutuksessa,

20 Kuviot 3A - 3C esittävät poikkileikkauksina implantin runkoon tehtyjä syvennysprofiileja,

Kuvio 4 esittää lonkkaproteesia, jossa on kolme syvennystä keksinnön mukaista komposiittia varten,

25 Kuvio 5 esittää poikkileikkauksena implanttirunkoon tehtyä syvennystä ja siihen lisättyä keksinnön mukaista komposiittia, jolloin komposiitti koostuu eri kerroksista,

Kuviot 6A -6F esittävät keksinnön mukaisen komposiitin sovellutuksia liitos- ja luuruuveissa,

Kuvio 7 esittää liekkiruiskutustekniikalla valmistettuja

lasipalloja valomikroskooppikuvana,

Kuviot 8A - 8C esittävät hienonnettujen lasipohjaisten kartioiden röntgendiffraktogrammit,

5 Kuvio 9 esittää pyyhkäisyelektronimikroskooppikuvana yhteensintraantuneita bioaktiivisia lasipalloja,

Kuvio 10 esittää *in vivo* -testeissä käytettyjä implanttikartioita, ja

10 Kuviot 11A - 11C esittävät *in vivo* -testeissä käytettyjen kartioiden ns. push-out- eli irrotuskäyrät.

KEKSINNÖN SUOSITELTAVAT SUORITUSMUODOT JA SEIKKAPERÄINEN KUVAAUS

15 Tämän keksinnön määrittelyn yhteydessä tarkoitetaan bioaktiivisella materiaalilla sellaista materiaalia, joka fysiologisissa oloissa liukenee ainakin osittain muutamassa kuukaudessa, mieluummin muutamassa viikossa, suositeltavasti noin 6 viikossa. Bioaktiivinen materiaali voi esimerkiksi olla bioaktiivinen lasi, bioaktiivinen keraami tai bioaktiivinen lasikeraami.

20 Tämän keksinnön määrittelyn yhteydessä käsite "ei-bioaktiivinen tai heikosti bioaktiivinen materiaali", eli materiaali, josta partikkelit B on valmistettu, tarkoittaa materiaalia, joka fysiologisissa oloissa ei liukene ensimmäisten kuukausien aikana. Tämä materiaali voi esimerkiksi olla ei-
25 bioaktiivista tai heikosti bioaktiivista lasia, keraamia, lasikeraamia tai hydroksiapatiittia. Tämä materiaali voi taten olla mikä tahansa fysiologisesti sopiva materiaali, jonka bioaktiivisuus on selvästi heikompi kuin partikkeleiden A materiaali ja joka lisäksi on sellainen,
30 että partikkelit A ja partikkelit B ovat sintrattavissa yhteen huokoiseksi komposiitiksi. On hyvin suositeltavaa, että ei-bioaktiivinen tai heikosti bioaktiivinen materiaali

(partikkeleiden B materiaali) alkaa liueta ennen kuin bioaktiivinen materiaali (partikkeleiden A materiaali) on liuennut kokonaan. Tällöin kudoksen ja implanttipinnoituksen välisen kemiallisen ja mekaanisen sidoksen päällekkäinen muodostuminen on parhaiten taattu.

Suosittelavasti partikkelit A ja partikkelit B ovat keskenään likimain samankokoisia.

Partikkeleiden A ja B läpimitta on sopivasti alueella 100 - 500 μm .

10 Suositeltavan suoritusmuodon mukaan partikkelit A ja B ovat pyöreitä, esimerkiksi liekkiruiskutusmenetelmällä valmistettuja palloja, joiden raaka-aineena on lasia. Partikkelit A on tällöin tehty bioaktiivisesta lasista ja partikkelit B lasista, jonka bioaktiivisuus on olematon tai vähäinen.

15 Ongelmana monilla perinteisillä bioaktiivisilla laseilla on se, että niiden työstettävyyks on heikko, koska ne kiteytyvät helposti. Tällaisista bioaktiivisista laseista ei voida valmistaa palloja.

Kansainvälisessä patenttihakemusjulkaisussa WO 96/21628 (7) kuvataan uudentyyppisiä bioaktiivisia laseja, joiden työalue soveltuu lasin työstämiseen ja joista siten voidaan valmistaa palloja. Tällaisilla laseilla on tyyppillisesti seuraava koostumus:

	SiO_2	53 - 60 paino-%
25	Na_2O	0 - 34 paino-%
	K_2O	1 - 20 paino-%
	MgO	0 - 5 paino-%
	CaO	5 - 25 paino-%
	B_2O_3	0 - 4 paino-%
30	P_2O_5	0.5 - 6 paino-%
	kuitenkin siten, että	
	$\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} = 16 - 35$ paino-%	

$\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} = 16 - 35$ paino-%

$\text{K}_2\text{O} + \text{MgO} = 5 - 20$ paino-%, ja

$\text{MgO} + \text{CaO} = 10 - 25$ paino-%.

Yllä mainitut lasit soveltuvat erityisen hyvin käytettäväiksi tässä keksinnössä bioaktiivisena lasina eli partikkeleiden A lähtöaineena.

Suosittelavasti komposiitin partikkeleiden A ja B seossuhde on valittu niin, että partikkeleiden A määrä on $1/5$ - lähes $1/1$ komposiitin kokonaismäärästä. Erityisen sopiva seossuhde on sellainen, jossa partikkeleiden A määrä on noin $1/3$ komposiitin kokonaismäärästä.

Keksinnön mukainen komposiitti voi luonnollisesti sisältää partikkeleita useista bioaktiivisista materiaaleista ja/tai useista ei-bioaktiivisista tai heikosti bioaktiivisista materiaaleista.

Kuvioissa 1A - 1C nähdään keksinnön mukaisen komposiitin kudokset eli kasvava salparakenne ajan funktiona. Kuvio 1A esittää tilanteen välittömästi implantin kirurgisen kiinnityksen jälkeen. Implantin rungon 11 pinnan välittömässä läheisyydessä on inerttisiä palloja C, jotka esimerkiksi koostuvat samasta materiaalista kuin runko 11. Rungon 11 ja kudoksen (luun) 12 väliin jää komposiittikerros 10, joka koostuu bioaktiivisista palloista A ja palloista B, jotka koostuvat ei-bioaktiivisesta tai hyvin heikosti bioaktiivisesta materiaalista. Pallot A ja B on sintrattu yhteen huokoiseksi komposiitiksi 10. Kuviossa 1B, joka esittää tilanteen noin 6 - 12 viikon jälkeen, nähdään, että pallojen A ja B muodostamiin huokosiin on kasvanut uutta luuta 12a, joka yhdessä komposiitin 10 kanssa muodostaa mikroskooppisen salparakenteen luun 12 ja rungon 11 välille. Kuviossa 1C, joka esittää tilannetta kuukausia tai vuosia implantoinnin jälkeen, nähdään makroskooppinen salparakenne, jossa on uudisluuta 12a ja palloja B. Bioak-

tiiviset pallot A ovat liuenneet kokonaan.

Kuviosarja 1A - 1C havainnollistaa kemiallisen sidoksen ja mekaanisen sidoksen syntyä. Taulukossa 1 on yhteenveto erilaisten sidosten esiintymisen määrästä.

5 Taulukko 1 Kuvioissa 1A - 1C vallitsevat sidostyyppit.

	1A	1B	1C
Kemiallinen sidos			
partikkeli A --> luu	-	+++	-
partikkeli B --> luu	-	±	++
10 Mekaaninen sidos	-	++	+++

Kuviot 2A ja 2B esittävät rungon 11 jatkuvaa pinnoitetta 10 (kuvio 2A) ja epäjatkovaa pinnoitetta 10 (kuvio 2B). Kun kuvion 2A tapauksessa runko 11 taipuu nuolien suuntaan, on pinnoitteen 10 venymän ja alkuperäisen pituuden välinen suhde suuri. Tästä syystä voi esiintyä edellä kuvattuja ongelmia. Kun sen sijaan kuvion 2B mukainen runko taipuu, on pinnoitteen 10 venymän ja alkuperäisen pituuden välinen suhde pieni. Tästä johtuen epäjatkuva pinnoite pysyy paljon paremmin paikallaan.

20 Tämän keksinnön mukaisessa implantissa hyödynnetään epäjat-

kuvan pinnoituksen periaatetta. Implantin runkoon 11 tehdään yksi tai useampi syvennys 13 (kuviot 3 - 5) tai läpimenevä reikä ja tällaisiin syvennyksiin tai reikiin pannaan keksinnön mukaista komposiittia. Näin ollen komposiitti ei

25 tule peittämään rungon pintaa kokonaan, vaan komposiittikerros muodostaa pintaan ulottuvan kerroksen 10 vain syvennyksen tai syvennyksien 13 (tai läpimenevän reiän/reikien) kohdalla. Kuviossa 4 on esitetty lonkkaproteesi, jossa on kolme rengasmuotoista syvennystä 13, jotka sisältävät

30 keksinnön mukaista komposiittia. Kuvioissa 3A - 3C nähdään esimerkkejä eräistä syvennysprofiileista. Kuviossa 3A syvennyksen reunat 13a ja 13b muodostavat suoran kulman rungon 13 pinnan kanssa, kuviossa 3B on ulospäin avautuva

syvennys ja kuviossa 3C on ulospäin sulkeutuva eli salpaava syvennysrakenne. Kuvion 3C syvennysprofiili on erityisen hyvä, koska se varmistaa komposiitin paikallaan pysymisen.

- 5 Kuvio 5 esittää keksinnön mukaista implanttia, jossa komposiittikerros 10 koostuu useammasta osakerroksesta 10a...10n. Tällä rakenteella on se etu, että eri osakerroksilla voi olla erilainen partikkeleiden A ja B seossuhde. Seossuhteet on valittu sopivasti niin, että partikkeleiden A pitoisuus komposiitissa nousee, kun mennään sisimmästä 10 osakerroksesta 10a komposiitin kudosta 12 koskettavaan osakerrokseen 10n. Kuvion 5 mukainen, bioaktiivisuuden suhteen gradienttinen komposiittikerros 10 on erityisen suositeltava.

- 15 Erityisen suositeltava on sellainen implantti, jossa partikkeleiden A määrä rungon sisälle suuntautuvassa komposiitin osakerroksessa 10a on $1/10$ ko. osakerroksen määrästä, ja jossa kudoksen kanssa kosketukseen tuleva osakerros 10n koostuu yksinomaan tai lähes yksinomaan partikkeleista A.

- 20 Kuvion 5 ratkaisussa voidaan haluttaessa myös syvennyksen pintaan sintrata inerttisiä, sopivasti rungon materiaalista valmistettuja partikkeleita ennen komposiitin muodostumista tai lisäystä syvennykseen.

- 25 Keksinnön mukainen implantti voidaan erään suoritusmuodon mukaan valmistaa siten, että muodostetaan syvennyksessä (tai läpimenevässä reiässä) oleva komposiitti siten, että partikkelit A ja B lisätään syvennykseen esimerkiksi sopivaan orgaaniseen sideaineeseen sekoitettuina. Tämän jälkeen suoritetaan sintraus, jolloin orgaaninen sideaine palaa. Jos komposiittikerros koostuu useista osakerroksista, lisätään 30 syvennykseen jokaisen eri osakerroksen tarvitsemat partikkelit A ja B erikseen ja sintrataan.

Toisen suoritusmuodon mukaan voidaan sintrausvaiheessa muotoilla komposiitti halutunmuotoiseksi ja -kokoiseksi

kappaleeksi, joka on kiinnitettävissä implanttirunkoon tehtyyn syvennykseen tai läpimenevään reikään. Tällainen komposiittikappale voi koostua useammasta osakerroksesta, jolloin eri osakerroksilla on eri partikkeleiden A ja B seossuhde siten, että partikkeleiden A pitoisuus komposiitissa nousee mentäessä komposiitin implanttirungon sisälle suuntautuvasta osakerroksesta komposiitin kudosta kosket-tavaan osakerrokseen.

Valitsemalla kapea fraktio ja sopiva partikkelikoko ja -muoto voidaan partikkeleiden väliin jäävää tilaa kontro-lloida niin, että uusi luu verisuonineen penetroituu raken-teeseen. Luutumisen edistytessä esim. bioaktiivisesta lasis-ta tehdyt pallot resorboituvat vähitellen pois ja syntyy lisätilaa luulle, jolloin luun rakenne vahvistuu. Näin ollen biomateriaalin määrä vähenee ajan funktiona. Vä-henemistä voidaan säädellä valitsemalla bioaktiivisia partikkeleita, joiden bioaktiivisuus ja koko ja muoto vaihtelevat sekä vaihtelemalla eri materiaalien sekoitus-suhteita. Syvennysten pohjalla voidaan käyttää inaktiivis-ta, huokoista, esim. implanttimateriaalista tehtyä raken-netta lisäämään lopullista luun kiinnittymisen kestävyyttä. Oleellista tällaiselle, esim. palloista sintratulle pinnal-le, on siis sen kolmiulotteisuus. Konduktiivinen ja induk-tiivinen luukontakti syntyy nopeasti. Pelkkä bioaktiivisel-la lasilla päällystäminen (emalointi) johtaisi vain kak-siulotteisen reaktiopinnan syntymiseen ja paraneminen olisi vaikeampaa.

Syvennyksissä olevan bioaktiivisen materiaalin ansiosta tapahtuu aktiivinen paranemisreaktio jo muutamassa viikossa ja pitkälle kypsynyt paraneminen muutamassa kuukaudessa. Tämä on huomattava parannus nykyiseen tilanteeseen, jossa suurin osa epäonnistumisista johtuu siitä, että implantti ei kiinnity ensimmäisen kuuden viikon aikana.

Implantin syvennyksissä olevan komposiitin tarkoituksena on toimia konduktiivisena, ja eräissä sovellutuksissa induk-

tiivisena, pintana uudisluun nopealle kasvulle ja isäntäkudoksen kemialliselle sitoutumiselle. Implanttirunkoon tehtyjen syvennyksien (tai läpimenevien reikien) funktiosta voidaan yhteenvetona todeta seuraavaa:

5

Syvennyksen ensimmäisenä tarkoituksena on luoda mekaanisesti (mekaaniselta hienoliikkeeltä) suojattu luukudoksen paranemisprosessi. Implanttiin kohdistuva staattinen ja dynaaminen kuormitus ja siitä aiheutuva hienoliike ei näin
10 kohdistu suoraan implantin ja isäntäkudoksen väliselle rajapinnalle. Tämä mekaanisesti suojattu implantin ja isäntäluun rajapinta tarjoaa optimaaliset olosuhteet luutumiselle ja kemiallisen liitoksen muodostumiselle, eli luodaan häiriöttömät olosuhteet kappaleen nopealle yhteen-
15 kasvamiselle isäntäluuhun.

Syvennyksen toisena tarkoituksena on mekaanisesti suojata pintamateriaalia implantin kirurgisen asettamisen yhteydessä. Implantti voidaan kiinnittää lujasti esimuotoiltuun paikkaan (press-fit -kiinnitys) ilman, että syvennyksen
20 pintamateriaaliin kohdistuu suoraa hankavaa voimaa. Pintamateriaalin mekaanisiin rakenneominaisuuksiin kohdistuvat vaatimukset voivat siten olla pienemmät.

Syvennyksen kolmantena tarkoituksena on pienentää pintamateriaalin yhtenäisen rakenteen kokoa. Erityisesti emaloidun
25 pinnoitusmateriaalin mekaaninen pysyvyys paranee, jos pinnoitettu pinta-ala pienenee. Samoin vältetään koko kappaleen ympäri tapahtuva pinnoitus, joka osaltaan parantaa pinnoitteen mekaanista kiinnittymiskestävyyttä. Näin pinnoitteen murtumisherkyys ja irtoamisriski vähenee.

Syvennykseen sijoitetun, epäjatkuvan pinnoitusmateriaalin neljäntenä tarkoituksena on osittain kumota implanttirungon ja pintamateriaalin erilaisia kimmoisuusominaisuuksia. Materiaalien erilaiset kimmoisuudet voivat aiheuttaa ongelmia esimerkiksi pinnoitteen kiinni pysymiselle implantissa
30 erilaisissa dynaamisissa kuormitusolosuhteissa.
35

Syvennyksen viidentenä tarkoituksena on luoda uudisluun salpaava makroskooppinen pintarakenne, joka sinällään parantaa uudisluun sisäänkasvun antamaa implantin mekaanista kiinnitystä. Viistoitettu salparakenne (Kuvio 3C) antaa makroskooppisen salparakenteen isäntäkudoksen ja kappaleen välille.

Syvennyksen pohjalle voidaan tehdä huokoinen, kudoksen kanssa reagoimaton (ei-bioaktiivinen) pintarakenne, jonka tehtävänä on luoda tarvittaessa mekaaninen, uudisluun kasvuun perustuva 3-ulotteinen kappaleen ja luukudoksen välinen mikroskooppinen salpaliitos. Tämän pohjarakenteen tarkoituksena on taata implantin ja isäntäkudoksen pysyvä mekaaninen luuliitos niissä tapauksissa, joissa bioaktiivinen pinnoitusmateriaali on syöpynyt kokonaan pois. Pohjarakenteen toinen tarkoitus on kattaa ne kannasalueet, joissa ei haluta käyttää bioaktiivista pinnoitetta, mutta jotka ovat tarpeen turvaamaan kappaleen sirkulaarisen kiinnityksen halutussa suunnassa.

Esimerkkinä muista sovelluksista on kuvion 6A osoittama kiristävä liitosruuvi erilaisiin ortopedisiin luutoimiteisiin. Kuvion 6A ratkaisu soveltuu erityisesti osteoporoottisiin luihin. Tässä sovellutuksessa liitosruuvit kiinnitetään luuhun erillisillä, esimerkiksi kartionmuotoisilla kappaleilla, joissa on syvennyksiä, jotka itsessään sisältävät bioaktiivisen luutumiseen johtavan aineen. Bioaktiivinen aine (tai bioaktiiviset aineet) on kiinnitetty kappaleiden pintaan edellä kuvatun menetelmän mukaan. Viitenumerot 12 ja 12' tarkoittavat luuta ja numero 12'' luuydintä. Kuvio 6B esittää kartiokappaleen poikkeileikkausta pitkin kuvion 6A viivaa A-A. Kuviossa 6C nähdään osteoporoottisen putkiluun 12 ja 12' murtuman levytystä, jossa metallilevy on esitetty numerolla 17. Kuvio 6D esittää ranteen veneluun 12, 12' murtuman fiksaatiota edellä kuvatulla kiristävällä liitosruuvilla.

Toisena sovellutuksena on kuvion 6E osoittama tavallinen

luuruuvi 18, johon on tehty syvennykset 13 bioaktiiviselle materiaalille 10. Kuvio 6F esittää luuruuvien poikkileikkausta pitkin kuvion 6E viivaa B-B.

5 VALMISTUSESIMERKIT

Esimerkki 1

Lasien valmistus

Valmistettiin jatkossa selostettuja kokeita varten kahta lasityyppiä a ja b, josta a oli bioaktiivinen ja b oli hyvin heikosti bioaktiivinen. Lasit valmistettiin sekoittamalla mäksi PA (pro analys) raaka-aineista. Raaka-aineet olivat Na_2CO_3 , K_2CO_3 , MgO , CaCO_3 , $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, H_3BO_3 ja poltetu SiO_2 . Valmistettujen lasien koostumus on annettu taulukossa 2.

15 Taulukko 2. Valmistettujen lasien koostumus (paino-%).

lasi	Na_2O	K_2O	MgO	CaO	P_2O_5	B_2O_3	SiO_2
a	6	12	5	20	4	-	53
b	25,5	-	-	11	2,5	1,3	59,7

20 Punnituksen ja sekoituksen jälkeen mäksi sulatettiin platinaupokkaassa 1360°C :en lämpötilassa sulatusajan ollessa 3 tuntia. Lasisulasta valettiin grafiittimuotissa paloja, joita jäähdytettiin 520°C :ssa 30 minuuttia ja edelleen uunin virran katkaisun jälkeen yön yli jäähtyvässä uunissa.

25 Valmiit lasit murskattiin ja sulatettiin uudelleen lasimassan homogenisoimiseksi. Uudelleen valetut ja jäähdytetyt lasit murskattiin ja seulottiin fraktioon $250 - 297 \mu\text{m}$, jonka jälkeen seulottu murska käsiteltiin magneetilla mahdollisten murskauksessa irronneiden pienten rautasirujen

30 poistamiseksi.

Esimerkki 2

Lasipallojen valmistus

Liekkiruiskutusmenelmän avulla kuumennettiin lyhyen ajan pieniä lasipartikkeleita niin paljon, että ne sulivat ja
5 pintaännityksen ansiosta pyöristyivät lasipalloiksi. Nopean jäähtymisen jälkeen lasipallot kerättiin keräilyastiaan.

Kokeessa käytetty liekkiruiskutuslaitteisto käsitti lasimurskasäiliön, syöttöputken, kaasujen ja lasimurskan yhteisen sisääntulokappaleen sekä suuttimen. Kuumennukseen
10 käytettiin asetyleenin ja hapen seosta. Suuttimena oli keramiikkaruiskutukseen tarkoitettu Castodyn 8000 -suutin nr. 30. Tällä suuttimella saadaan riittävä kuumuus jopa isompien partikkeleiden pyöristämiseksi. Lasimurska valui
15 suuttimeen laitteiston yläpuolella olevasta säiliöstä omalla painollaan. Sopivan seossuhteen löydyttyä voidaan eri fraktioiden sulamiseen vaadittavaa erilaista lämpöenergiaa kontrolloida säätämällä kaasujen virtausnopeutta. Pienet partikkelit sulavat nopeammin kuin suuret ja vaativat
20 näin ollen nopeamman liekin ohittamisen ts. kaasujen suuremman virtausnopeuden. Fraktiolle 250 - 297 μm sopiva kaasuvirtaus oli asetyleenille 4 dm^3/min ja hapelle 6 dm^3/min . Lasipallojen keräykseen käytettiin ruostumattomasta teräksestä valmistettua suppiloa, jonka alla oli
25 lasiastia.

Lasipallojen hyvän laadun varmistamiseksi suoritettiin välittömästi valmistamisen jälkeen seulonta ($\phi = 250\text{-}297 \mu\text{m}$), magneettikäsittely ja valomikroskooppitarkastus. Etanolissa suoritettun ultraäänipesun jälkeen palloja säilytettiin etanolissa suljetussa astiassa.
30

Kuvio 7 esittää valomikroskooppikuvan liekkiruiskutustekniikalla valmistetuista lasipalloista, $\phi = 250 - 297 \mu\text{m}$.

Lasipallot oli valmistettu bioaktiivisesta lasista (lasi a, taulukko 2).

Esimerkki 3

Lasipohjaisten kartioiden valmistus

- 5 Jatkoissa selostetuissa kokeissa käytetyt implantit valmistettiin sintraamalla edellisen esimerkin mukaisesti valmistettuja lasipalloja katkaistun kartion muotoisiksi huokoisiksi kappaleiksi. Lasikartioiden valmistukseen käytettiin lasipalloja, jotka oli valmistettu taulukon 2 lasista a ja
- 10 b. Valmistettiin kaksi lasikartiotyyppiä, I ja II. Ensimmäinen lasikartiotyyppi (I) valmistettiin sintraamalla lasipalloja, jotka oli liekkiruiskutettu taulukon 2 lasista a. Toinen lasikartiotyyppi (II) valmistettiin sintraamalla lasipalloseos, josta $1/3$ oli taulukon 2 lasista a valmistettuja lasipalloja ja $2/3$ taulukon 2 lasista b valmistettuja lasipalloja.
- 15

- Kuvioissa 8A ja 8B nähdään kummastakin lasikartiotyypistä I ja II satunnaisesti valitun hienonnetun kartion röntgendifraktiometrinen analyysi. Kuvio 8A on kartiotyyppin I ja
- 20 kuvio 8B kartiotyyppin II röntgendifraktogrammi. Näistä kuvioista nähdään, että lasin amorfinen rakenne on säilynyt kartioiden valmistukseen liittyvistä kuumennusprosesseista. Kuvio 8C esittää verrokkikartion röntgendifraktogrammia, jossa esiintyvät piikit osoittavat, että lasirakenteessa on
- 25 tapahtunut kiteytymistä. Verrokkikartio oli valmistettu sellaisista lasipalloista, joiden raaka-aineena oli tavanomaista bioaktiivista lasia, eli sellaista, jossa ei ollut K- tai Mg-oksidia.

- Sintrausta varten valmistettiin grafiitista suorakulmainen
- 30 (50x30x20 mm) muotti, johon porattiin 4 mm:n kartioterällä kymmenen 14 mm syvää reikää. Reiät täytettiin valmistetuilla lasisilla mikropalloilla ja muotti palloineen kuumennettiin valmiiksi kuumassa Naber L 49 uunissa. Molemmat kar-

tiotyyppit I ja II valmistettiin 760 °C:n sintrauslämpötilassa. Kartiotyyppin I sintrausaika oli 5 min 15 s ja kartiotyyppin II sintrausaika oli 3 min 40 s.

- 5 Hylättiin kuumentamisen aikana liikaa kutistuneet kartiot (liika sulaminen) ja tarkistettiin hyväksytyjen kartioiden pallojen välisten kaukojen paksuus valomikroskoopilla. Kartioiden pituus oli 14 mm sekä $\phi = 2,9$ ja 3,9 mm. Valmiit kartiot pestiin etanolissa ultraäänellä ja säilytettiin suljetussa astiassa etanolissa.
- 10 Kuviossa 9 on esitetty pyyhkäisyelektronimikroskooppikuva, jossa nähdään kartiotyyppin I yhteensintraantuneita bioaktiivisia lasipalloja, $\phi = 250 - 297 \mu\text{m}$.

Esimerkki 4

Titaanipohjaisten kartioiden valmistus

- 15 Vertailun vuoksi valmistettiin titaanipohjainen kartiotyyppi sintraamalla titaanimikropalloja. Argon suojakaasussa atomisoimalla lääketieteellisestä titaanilaadusta valmistetut mikropallot hankittiin Comp Tech Oy:ltä Tampereelta. Pallot seulottiin fraktioon 250 - 297 μm ja pestiin ultra-
- 20 äänen avulla etanolissa. Koska titaani reagoi erittäin herkästi hapen kanssa korkeissa lämpötiloissa, on pakko suorittaa titaanin sintraus tyhjiöuunissa. Sintrausta varten valmistettiin samantapaisia muotteja kuin esimerkiksi 3 poraamalla 4 mm:n kartioterällä reikiä grafiitinpa-
- 25 laan. Reiät täytettiin titaanimikropalloilla ja sintraus suoritettiin tyhjiöuunissa lämpötilan ollessa 1500 °C ja sintrausajan 2 h 30 min. Sintrauksen jälkeen onnistunut lopputulos varmistettiin valomikroskoopilla.

- 30 Kuvio 10 esittää tässä työssä implantteina käytettyjä kartioita. Oikealla esitetty kartio edustaa lasikartiotyyppiä I ja keskellä esitetty kartio lasikartiotyyppiä II esimerkiksi 3. Vasemmalla on esitetty yllä kuvattu ti-

taanipohjainen kartio. Pallojen $\varnothing = 250 - 297 \mu\text{m}$.

KOETULOKSET

- Kuviossa 9 näkyvien sintrauskaulojen kestävyysvaikutusta olennaisesti paitsi lasin käyttäytyminen kudoksessa myös sintraustuloksen onnistuminen. Sintraustulos, ts. matriisin mekaaninen kestävyys, heikkenee, jos sintrataan useampaa kuin yhtä lasityyppiä yhteen. Tämä johtuu eri lasien eri lämpölaajenemiskertoimista; jäähtymisen aikana matriisin rakenteeseen syntyy mikromurtumia. Jotta poikkeavuudet eri matriisien mekaanisessa kestävyysessä sekä ennen että jälkeen implantoinnin saataisiin selvitettyiksi, tehtiin lasipallokartioille mekaaninen puristustesti.

1) Kartioiden puristuslujuus

- Puristustestiä varten valmistettiin kummastakin lasipallokartiotyypistä I ja II mitoiltaan implantoitujen kartioiden kaltaisia kappaleita sahaamalla kummastakin päästä pois ylimääräinen osuus, jolloin testattavan kartiopalan pituudeksi jäi 4 mm, $\varnothing = 3,3$ ja 3,4 mm. Titaanikartioiden puristuskestävyyttä ei mitattu, koska sintratus titaanikartioiden lujuus olisi ylittänyt mittauslaitteiston maksimikuorman.

- Mittauslaitteisto käsitti Alwetron-puristuslaitteen ja piirturin. Laitteessa tasaisella nopeudella alaspäin liikkuva tunnistin puristaa kiinteällä alustalla sijaitsevaa kappaletta. Nopeutta voidaan säätää ja tunnistin mittaa kappaleeseen kohdistuvan kuorman. Laitteisto oli kytketty piirturiin ja lisäksi järjestetty ilmoittamaan maksimikuorman ennen kappaleen hajoamista.

- Taulukossa 3 on esitetty lasipallokartioiden puristuslujuus.

Taulukko 3.

Lasikartiotyyppi	Kokeiden lkm	Puristuslujuus (MPa)
I	8	17,5 ± 3,9
II	7	5,0 ± 1,0

5 2) Kartioiden push-out -testi

Implantoitiin kanin (n = 8) reisiluuhun kartioita, jotka edustivat esimerkin 3 kuvaamia lasikartiotyyppejä I ja II sekä esimerkin 4 kuvaamaa titaanipohjaista kartiotyyppiä. Kumpaankin reisiluuhun implantoitiin samanlainen kolmen
10 kartion sarja, toinen histomorfologisia ja toinen biomekaanisia tutkimuksia varten. Yhteensä implantoitiin siis 3x16 = 48 kartiota. Kuuden viikon seuranta-ajan kuluttua kanit lopetettiin, poistettiin reisiluut ja mitattiin
15 tarvittava voima (push-out -voima) kartion irrottamiseksi luusta.

Biomekaaninen push-out -testi tehtiin samalla laitteella kuin edellä kuvattu kartioiden puristuslujuustesti. Testiä varten reisiluun päät katkaistiin ja luu halkaistiin pituussunnassa. Luun sisäpuolella ollut ylimääräinen implan-
20 tin osa poistettiin ja luun ulkopuoli puhdistettiin huolella ylimääräisestä kudoksesta. Tämän jälkeen luu asetettiin kiinteän tuen varaan. Tuen keskellä oli sopivan kokoinen reikä, johon irtoavan kartion toinen pää mahtui. Laite oli kytketty rekisteröimään maksimikuormitusta, puristusnopeus
25 oli 0,5 mm/min. Lisäksi laite oli kytketty piirturiin, jonka paperin nopeus oli 30 mm/min.

Taulukossa 4 on esitetty yhteenveto push-out -testin tuloksista.

Taulukko 4. Implantoitujen kartioiden tarvitsema push-out -voima 6 viikon kudosreaktion jälkeen

Kartiotyyppi	Kokeiden lkm	Push-out -voima (N)
lasikartiotyyppi I	8	216,2 ± 20,6
5 lasikartiotyyppi II	8	293,3 ± 43,8
titaanipohjainen	8	230,6 ± 15,4

Olettaen, että kaikkien kartioiden kontaktipinta luuhun oli sama (kovan luun paksuus = 1 mm = kartion korkeus), laskettiin push-out -kestävyys jakamalla push-out -voima kartion
10 kontaktipinnalla. Push-out -kestävyys on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5. Implantoitujen kartioiden push-out -kestävyys 6 viikon kudosreaktion jälkeen

Kartiotyyppi	Kokeiden lkm	Push-out -kestävyys (MPa)
15 lasikartiotyyppi I	8	20,8 ± 2,0
lasikartiotyyppi II	8	28,3 ± 4,2
titaanipohjainen	8	22,2 ± 1,5

Kuvioissa 11 on esitetty eri kartiotyyppien push-out -käyrät, joissa push-out -voima on esitetty siirtymän funktiona (11A = lasikartiotyyppi I, 11B = lasikartiotyyppi II
20 ja 11C = titaanipohjainen). Näiden käyrien kulmakertoimista voidaan laskea ns. push-out -jäykkyys, joka on suhde

$$\frac{\text{push-out -voima}}{\text{siirtymä}}$$

25

ja joka kuvaa implantin rungon jäykkyyttä push-out -testin aikana. Eri kartiotyyppien push-out -jäykkyydet annetaan taulukossa 6. Matriisin jäykkyys on suoraan verrannollinen
30 käyrän jyrkkyyteen..

Taulukko 6. Implantoitujen kartioiden push-out -jäykkyys 6 viikon kudosreaktion jälkeen

Kartiotyyppi	Kokeiden lkm	Push-out -jäykkyys (N/mm)
lasikartiotyyppi I	8	301,6 ± 150,6
5 lasikartiotyyppi II	8	214,5 ± 99,4
titaanipohjainen	8	277,4 ± 149,2

KOETULOSTEN ARVIOINTI

Lasipallokartioiden testaus

10 Kahdesta erilaisesta pallotyyppistä sintratussa matriisissa on mahdollisuus kolmeen eri tyyppiseen palloja yhdistävään sintraantumiseen: a-a, a-b ja b-b. Koska laseilla on eri lämpölaajenemiskertoimet, ovat a-b kaulat jäähtymisen jälkeen heikkoja (jännitteisiä) tai osin murtuneita. Vain kahden saman lasin väliset kaulat ovat kestäviä ja vastaa-
15 vat pääosin matriisin mekaanisesta kestävyydestä.

Lasipallokartioiden puristuslujuuksien testitulokset (taulukko 3) osoittivat, että kahdesta eri lasista tehdyistä mikropalloista sintrattu matriisi on huomattavasti heikompi kuin yhdestä lasista tehty pallomatriisi. Yhdestä lasista
20 sintratussa pallomatriisissa voidaan kaikkien kaulojen olettaa olevan ehjiä jäähtymisen jälkeen. Lasipalloseoksesta sintrattun matriisin (lasikartiotyyppi II) kestävyys paranee, jos a/b -pallujen suhdetta pienennetään, eli bioaktiivisesta lasista (a) valmistettujen pallojen osuutta
25 vähennetään. Tällöin palloseos homogenisoituu ja kestävien kaulujen määrä lisääntyy. Tässä työssä käytettiin suhdetta 1/3.

Implantoitujen kartioiden *in vivo* -käyttäytyminen

1) Bioaktiivisista lasipalloista sintratut kartiot (lasikartiotyyppi I)

5 Kartioiden implantoinnin yhteydessä voitiin välittömästi havaita luuydinneesten nopea penetroituminen kartiomatriisiin. Kapilläärivoiman ansiosta koko matriisi täyttyi kudostesteellä ja verellä, joten lasin ja kudoksen/kudosteen välistä reaktiopinta-alaa oli runsaasti.

10 Bioaktiivinen lasi reagoi koko pinnallaan, jolloin myös kaikki kaulat ajan myötä liukenevat. Tämä johtaa vähitellen matriisin heikkenemiseen ohuimpien kaulojen alkaessa katke-
ta.

15 Push-out -testissä, joka tehtiin kuuden viikon kudostestien jälkeen, nähdään bioaktiivisista mikropalloista sintratujen kartioiden kiinnittyneen melko vahvasti luuhun. Huolimatta oleellisesti heikommasta rungosta on push-out -kestävyys ($20,8 \pm 2,0$ Mpa) suurin piirtein samaa suuruusluokkaa kuin aiemmissa tutkimuksissa (8) mitattu bioaktiivisesta lasista valetun kartion push-out -kestävyys (16-23 MPa). Tämä voidaan selittää uuden luun kasvamisella matriisin sisään. Samanaikaisesti luun kasvaessa kartion sisään liukenee bioaktiivinen lasi ja matriisi kokonaisuudessaan heikkenee. Push-out -arvon maksimikuormalla homogeenisen
25 pallorakenteen huomattavasti heikentyneet kaulat pettävät lähellä kartion ulkoreunaa ja kartio irtoaa sisälle kasvaneen uuden luun antaessa periksi kartion reunoilla. Implan-
tin ja luun välisen sidoksen äkillistä pettämistä kuvaa myös bioaktiivisista lasipalloista sintratun kartion ns.
30 push-out -jäykkyys ($301,6 \pm 150,6$ N/mm), joka on samaa suuruusluokkaa titaani-
pallaloista sintratun kartion kanssa ($277,4 \pm 149,2$ N/mm).

2) Lasipalloseoksesta sintratut kartiot (lasikartiotyyppi II)

Tämän kartiotyyppin kudokset alkaa voimakkaasti vain bioaktiivisten pallojen pinnalla. Hyvin vähän bioaktiivisesta lasista (b) valmistetut pallot reagoivat eli liukenevat sen sijaan erittäin hitaasti. Uusi luu pääsee kasvamaan huokosiin bioaktiivisen komponentin indusoimana. Ajan kuluessa matriisista liukenee kuitenkin etupäässä bioaktiivinen komponentti lasista b tehtyjen pallojen jäädessä rungon tukijaksi.

10 Push-out -testissä nähdään selvästi tämän komposiittikartion suuri push-out -kestävyys ($28,3 \pm 4,2$ MPa) verrattuna kartiotyyppin I tai titaaniipohjaisen kartion vastaavaan lukuun (noin 22 MPa). Samoin rungon jäykkyyttä kuvaava push-out -jäykkyys ($214,5 \pm 99,4$ N/mm) osoittaa rungon olevan joustavampi jäljelle jääneen runkoa tukevan ehjän lasityypin b muodostaman matriisin ansiosta. Palloseoksesta sintratu kartion jäykkyys on selvästi pienempi kuin bioaktiivisista lasipalloista tai titaanipalloista sintrattujen kartioiden vastaava arvo. Rungon rakenne on huomattavasti heterogeenisempi kuin pelkästään yhdestä lasipallotyyppistä sintratuissa kartioissa. Huokosten sisään kasvanut uusi luu saa push-out -tapahtumassa tukea jäljelle jääneestä lasityypin b muodostamasta matriisista, jolloin luun ja kartion välisestä sidoksesta tulee huomattavasti kestävämpi ja joustavampi kuin ainoastaan bioaktiivisista lasipalloista tai titaanipalloista sintrattujen kartioiden ja luun välisestä liitoksesta. Sekä push-out -kestävyyden että push-out -jäykkyyden suuri standardipoikkeama selittyy palloseoksesta tehtyjen yksittäisten kartioiden eri koostumuksilla (mikä taas johtuu siitä, että palloseos, josta eri kartiot oli sintrattu, ei ollut täysin homogeeninen). Näin ollen matriisin kestävyys vaihtelee.

3) Titaanimikropalloista sintratut kartiot

Titaani on inertti, paljon kirurgisissa implanteissa käytetty materiaali. Implantin ja kudoksen välinen liitos on 35 hyvä, mutta rajapinnassa ei ole sidosta. Aiemmin tehdyissä

- tutkimuksissa (8) on osoitettu, että sileän titaanikartion push-out -kestävyys (noin 2 MPa) on huomattavasti huonompi kuin bioaktiivisesta lasista valetun vastaavan kartion (16-23 MPa) kestävyys. Tässä tutkimuksessa oli titaanimikropalloista sintratu kartion push-out -kestävyys ($22,2 \pm 1,5$ MPa) noin kymmenkertainen verrattuna edellä mainitussa viitteessä mitatun sileän titaanikartion vastaavaan kestävyteen ja samaa suuruusluokkaa kuin bioaktiivisista lasipalloista sintratu kartion push-out -kestävyys. Huokoisen titaanikartion kasvanut push-out -kestävyys johtuu paitsi rajapinnan rosoisuudesta, ilmeisesti myös titaanimatriisin sisään kasvaneen uuden luun implanttia tukevasta vaikutuksesta. Irtoamishetkellä katkeavat rajapinnalla luusäikeet ja kartio irtoaa. Push-out -jäykkyys ($277,4 \pm 149,2$ N/mm)
- 15 on samaa suuruusluokkaa kuin bioaktiivisista lasipalloista sintrattujen kartioiden ja huomattavasti suurempi kuin palloseoksesta tehtyjen kartioiden ($214,5 \pm 99,4$ N/mm) push-out -jäykkyys. Titaanipalloista sintratu matriisin ei voida olettaakaan olevan joustava.
- 20 Yllä mainitut keksinnön suoritusmuodot ovat vain esimerkkejä keksinnön mukaisen idean toteuttamisesta. Alan asiantuntijalle on selvää, että keksinnön erilaiset sovellutusmuodot voivat vaihdella jäljempänä esitettävien patenttivaatimusten puitteissa.

KIRJALLISUUSVIITTEET

1. Freeman MAR, Plante-Bordeneuve P: "Early migration and late aseptic failure of proximal femoral prostheses". J Bone Joint Surg 76-B:432-438, 1994.
- 5 2. Kärrholm J et al., "Does early micromotion of femoral stem prostheses matter?" 4-7-year stereoradiographic follow-up of 84 cemented prostheses. J Bone Joint Surg 76-B: 912-917, 1994.
- 10 3. Jaffle WL, Scott DF: "Total hip arthroplasty with hydroxyapatite-coated prostheses". J Bone Joint Surg 78-A:1918-1934, 1996.
4. Ducheyne P, Cuckler J: "Bioactive prosthetic coatings". Clin Orthop 276:102-114, 1992.
- 15 5. Ido K et al., "Cementless total hip replacement. Bioactive glass ceramic coating studies in dogs". Acta Orthop Scand 64:607-612, 1993.
6. Pajamäki J: "Bioactive glass and glass-ceramic interfacial reactions to bone". Acta Univ Tamperensis vol 406, 1994.
- 20 7. Brink et al., WO 96/21628.
8. Ö.H. Andersson et al., "Evaluation of the acceptance of glass in bone", J. Mater. Sci.: Mater. in Medicine 3(1992) 145-150).

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Huokoinen komposiitti, joka on tarkoitettu implantin syvennyksen tai läpimenevän reiän täytteeksi, ja joka käsittää
- bioaktiivisesta materiaalista valmistettuja partikkeleita
- 5 A, ja
- partikkeleita B, jotka on valmistettu ei-bioaktiivisesta tai heikosti bioaktiivisesta ja mainitun bioaktiivisen materiaalin kanssa sintrattavissa olevasta materiaalista, jolloin partikkelit A ja partikkelit B on sintrattu yhteen
- 10 huokoiseksi komposiitiksi, tunnettu siitä, että partikkelit A ja partikkelit B ovat olennaisesti tasakokoisia.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen komposiitti, tunnettu siitä, että partikkelit A ja partikkelit B ovat keskenään likimain samankokoisia.
- 15 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen komposiitti, tunnettu siitä, että partikkeleiden A ja B läpimitta on alueella 100 - 500 μm .
4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen komposiitti, tunnettu siitä, että partikkelit A ja B ovat pyöristettyjä,
- 20 suositeltavasti pallon muotoisia.
5. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen komposiitti, tunnettu siitä, että partikkelit A koostuvat bioaktiivisesta lasista ja että partikkelit B koostuvat lasista, jonka bioaktiivisuus on olematon tai vähäinen.
- 25 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen komposiitti, tunnettu siitä, että bioaktiivisen lasin koostumus on seuraava:
- | | |
|-------------------|-----------------|
| SiO ₂ | 53 - 60 paino-% |
| Na ₂ O | 0 - 34 paino-% |
| K ₂ O | 1 - 20 paino-% |
| 30 MgO | 0 - 5 paino-% |

CaO 5 - 25 paino-%

B₂O₃ 0 - 4 paino-%

P₂O₅ 0.5 - 6 paino-%

kuitenkin siten, että

5 Na₂O + K₂O = 16 - 35 paino-%

K₂O + MgO = 5 - 20 paino-%, ja

MgO + CaO = 10 - 25 paino-%.

7. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen komposiitti, tunnettu siitä, että partikkeleiden A ja B seossuhde on valittu niin, että partikkeleiden A määrä on noin 1/5 - lähes 1/1 komposiitin kokonaismäärästä, suositeltavasti noin 1/3.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen komposiitti, tunnettu siitä, että se on sintrausvaiheessa muotoiltu halutunmuotoiseksi ja -kokoiseksi kappaleeksi, joka on kiinnitettävissä implanttirunkoon tehtyyn syvennykseen tai läpimenevään reikään.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen komposiitti, tunnettu siitä, että komposiittikappale (10) koostuu useammasta osakerroksesta (10a,...10n), jolloin eri osakerroksilla on eri partikkeleiden A ja B seossuhde siten, että partikkeleiden A pitoisuus komposiitissa nousee mentäessä komposiitin implanttirungon sisälle suuntautuvasta osakerroksesta (10a) komposiitin kudosta (12) koskettavaan osakerrokseen (10n).

10. Implantti, joka koostuu rungosta (11) ja bioaktiivisesta, implantin pintaan ulottuvasta kerroksesta (10), tunnettu siitä, että implantin runkoon on tehty syvennys (13) tai läpimenevä reikä, joka sisältää jonkin patenttivaatimuksista 1 - 7 mukaisen komposiitin, joka muodostaa implantin pintaan ulottuvan kerroksen (10) syvennyksen (13) tai läpimenevän reiän kohdalla.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen implantti, tunnettu

siitä, että komposiittikerros (10) sinänsä koostuu useammasta osakerroksesta (10a,...10n), jolloin eri osakerroksilla on eri partikkeleiden A ja B seossuhde siten, että partikkeleiden A pitoisuus komposiitissa nousee mentäessä

5 komposiitin implanttirungon sisälle menevästä osakerroksesta (10a) komposiitin kudosta (12) koskettavaan osakerrokseen (10n).

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen implantti, tunnettu siitä, että partikkeleiden A määrä implanttirungon sisälle

10 suuntautuvasta osakerroksesta (10a) on 1/10 ko. osakerroksen määrästä, ja että kudoksen kanssa kosketukseen tuleva osakerros (10n) koostuu yksinomaan tai lähes yksinomaan partikkeleista A.

13. Patenttivaatimuksen 10 mukainen implantti, tunnettu siitä, että syvennyksessä (13) tai läpimenevässä reiässä

15 oleva komposiitti on muodostettu siten, että partikkelit A ja partikkelit B on lisätty syvennykseen tai reikään, jonka jälkeen sintraus on suoritettu.

14. Patenttivaatimuksen 11 tai 12 mukainen implantti, tun-

20 nettu siitä, että jokaisen eri osakerroksen tarvitsemat partikkelit A ja B on erikseen lisätty syvennykseen tai läpimenevään reikään ja sintrattu.

15. Jonkin patenttivaatimuksista 10 - 14 mukainen implantti, tunnettu siitä, että implanttirungon syvennyksen tai

25 läpimenevän reiän pintaan on sintrattu inerttisiä, sopivasti rungon materiaalista valmistettuja partikkeleita C ennen komposiitin muodostumista tai lisäystä syvennykseen tai reikään.

PATENTKRAV

1. Porös komposit avsedd som fyllning i en fördjupning eller ett genomgående hål i ett implantat, varvid kompositen består av
 - partiklar A tillverkade av ett bioaktivt material, och
 - 5 - partiklar B tillverkade av ett icke-bioaktivt eller ett ringa bioaktivt material, som kan sintras tillsammans med nämnda bioaktiva material, varvid partiklarna A och B är ihopsintrade till en porös komposit, kännetecknad därav, att partiklarna A och partiklarna B är i det närmaste
 - 10 jämnstora.
2. Komposit enligt patentkravet 1, kännetecknad därav, att partiklarna A och partiklarna B är sinsemellan i det närmaste lika stora.
3. Komposit enligt patentkravet 2, kännetecknad därav, att
- 15 partiklarnas A och B genomskärning är inom området 100 - 500 μm .
4. Komposit enligt patentkravet 1, 2 eller 3, kännetecknad därav, att partiklarna A och B är avrundade, företrädesvis sfäriska.
- 20 5. Komposit enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknad därav, att partiklarna A består av bioaktivt glas och att partiklarna B består av ett glas vars bioaktivitet är obefintlig eller obetydlig.
6. Komposit enligt patentkravet 5, kännetecknad därav, att
- 25 det bioaktiva glaset har följande sammansättning:

SiO_2	53 - 60 vikt-%
Na_2O	0 - 34 vikt-%
K_2O	1 - 20 vikt-%

MgO 0 - 5 vikt-%

CaO 5 - 25 vikt-%

B₂O₃ 0 - 4 vikt-%

P₂O₅ 0.5 - 6 vikt-%

5 dock så, att

Na₂O + K₂O = 16 - 35 vikt-%

K₂O + MgO = 5 - 20 vikt-%, och

MgO + CaO = 10 - 25 vikt-%.

7. Komposit enligt något av de tidigare patentkraven,
10 kännetecknad därav, att partiklarnas A och B
blandningsförhållande har valts så, att mängden av
partiklarna A varierar från 1/5 till nästan 1/1 av
totalmängden komposit, företrädesvis ca. 1/3.

8. Komposit enligt något av patentkraven 1 - 7,
15 kännetecknad därav, att den i sintringsskedet utformats
till ett stycke av önskad form och storlek, som kan fästas
i fördjupningen eller i det genomgående hålet som utformats
i implantatstommen.

9. Komposit enligt patentkravet 8, kännetecknad därav, att
20 kompositstycket (10) består av flera delskikt (10a,...10n),
varvid de skilda delskikten har olika
blandningsförhållanden av partiklarna A och B så, att
partiklarnas A halt i kompositen stiger då man går från
delskiktet (10a), som går in i implantatstommen, mot
25 kompositens delskikt (10n) som vidrör vävnaden (12).

10. Implantat bestående av en stomme (11) och ett bioaktivt
skikt (10) som utsträcker sig till implantatets yta,
kännetecknat därav, att i implantatets stomme har utformats
en fördjupning (13) eller ett genomgående hål innehållande
30 en komposit enligt något av patentkraven 1 - 7, varvid
kompositen utgör skiktet (10), som utsträcker sig till
implantatets yta, vid fördjupningen (13) eller det
genomgående hålet.

- 11 Implantat enligt patentkravet 10, kännetecknat därav, att kompositskiktet (10) i sin tur består av flera delskikt (10a,...10n), varvid de skilda delskiktena har olika blandningsförhållanden av partiklarna A och B så, att
- 5 pariklarnas A halt i kompositen stiger då man går från delskiktet (10a), som går in i implantatstommen, mot kompositens delskikt (10n) som vidrör vävnaden (12).
12. Implantat enligt patentkravet 11, kännetecknat därav, att mängden av partiklarna A i delskiktet (10a), som riktar
- 10 sig inåt mot implantatstommen, är 1/10 av mängden av ifrågavarande delskikt, och att delskiktet (10n), som kommer i beröring med vävnaden, består enbart eller i det närmaste enbart av partiklarna A.
13. Implantat enligt patentkravet 10, kiännetecknat därav, att kompositen i fördjupningen (13) eller i det genomgående
- 15 hålet har bildats så, att partiklarna A och partiklarna B har införts i fördjupningen eller hålet, varefter sintring har utförts.
14. Implantat enligt patentkravet 11 eller 12, kännetecknat
- 20 därav, att de för varje delskikt erforderliga partiklarna A och B har skilt införts i fördjupningen eller det genomgående hålet och sintrats.
15. Implantat enligt något av patentkraven 10 - 14, kännetecknat därav, att man på ytan av implantatstommens
- 25 fördjupning eller genomgående hål sintrat inerta, lämpligen av stommaterialet tillverkade partiklar C innan kompositen har bildats eller införts i fördjupningen eller i det genomgående hålet.

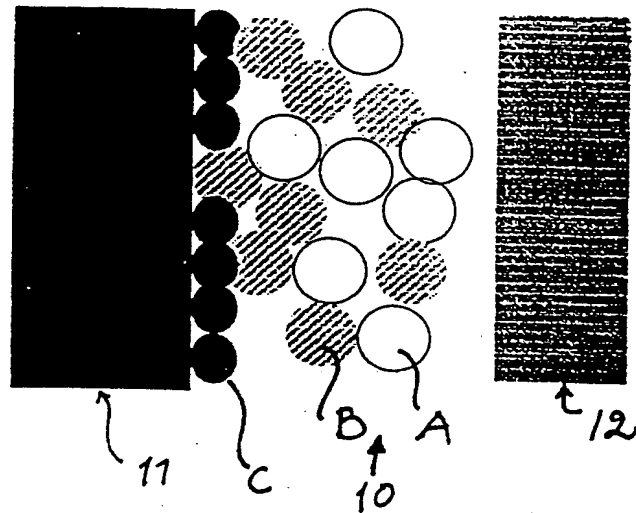


FIG. 1A

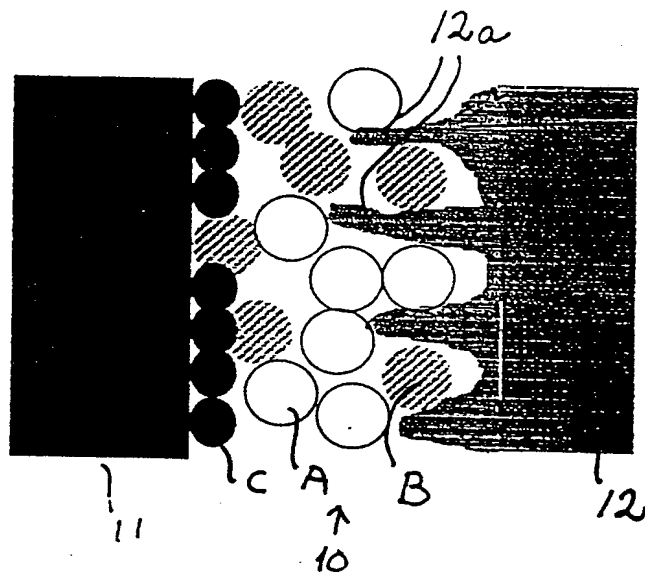


FIG. 1B

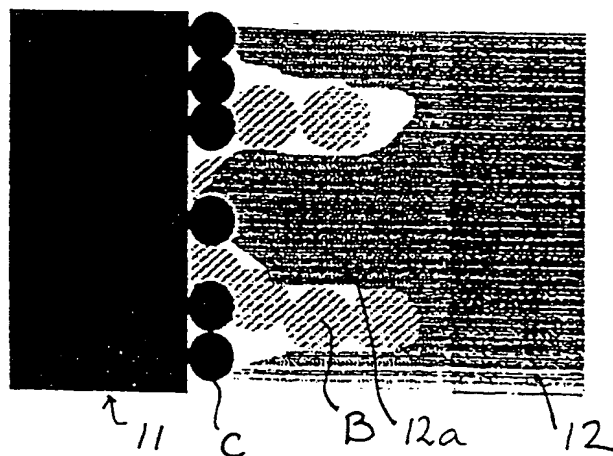
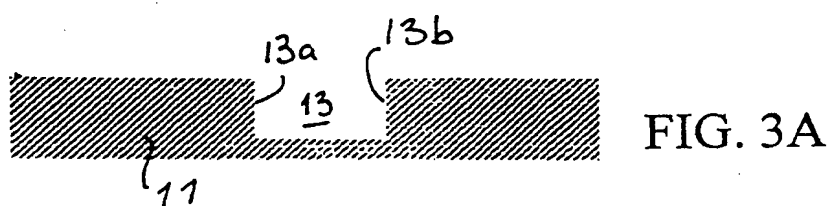
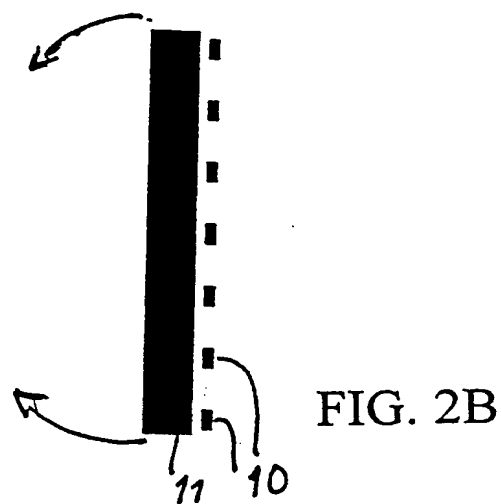
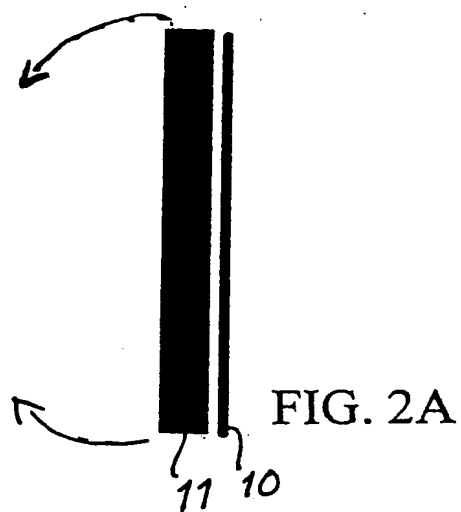


FIG. 1C

THIS PAGE BLANK (USPTO)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

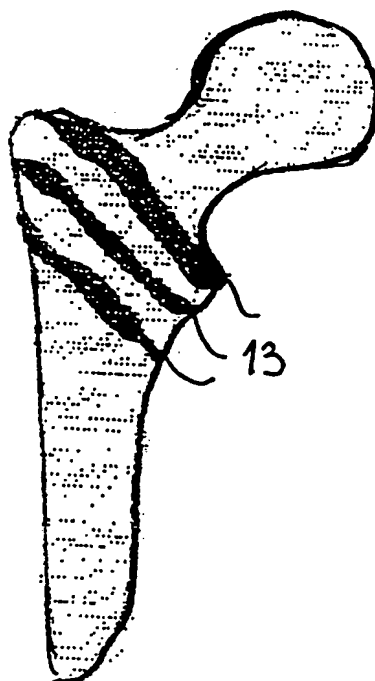


FIG. 4

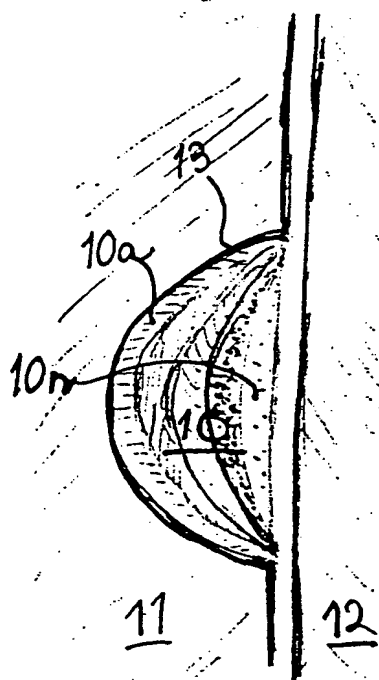


FIG. 5

THIS PAGE BLANK (USPTO)

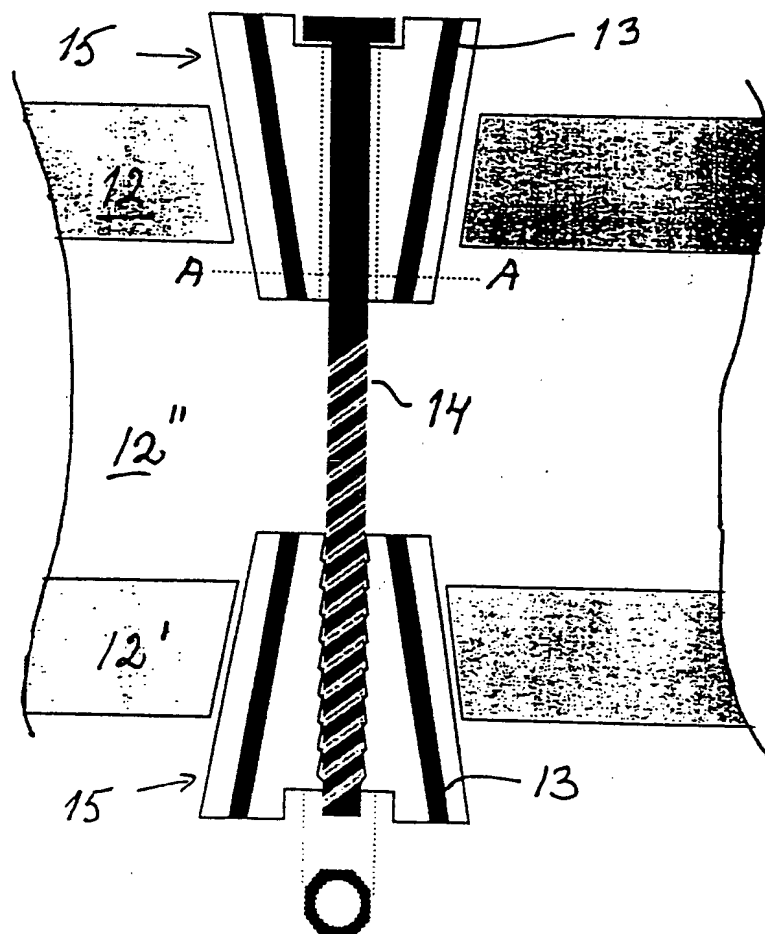


FIG. 6A

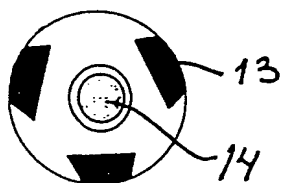


FIG. 6B

THIS PAGE BLANK (USPTO)

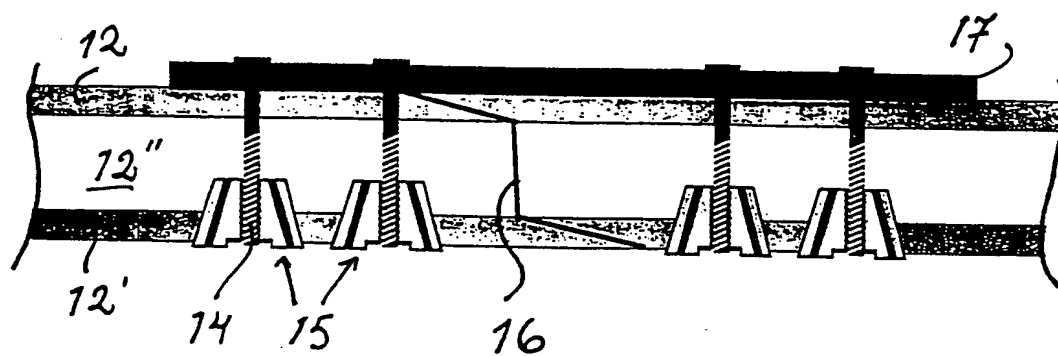


FIG. 6C

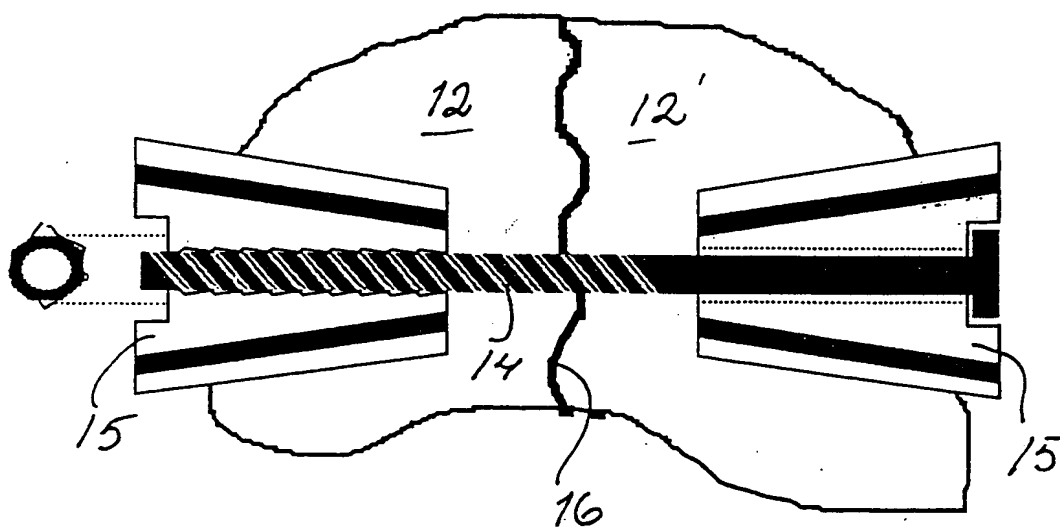


FIG. 6D

THIS PAGE BLANK (USPTO)

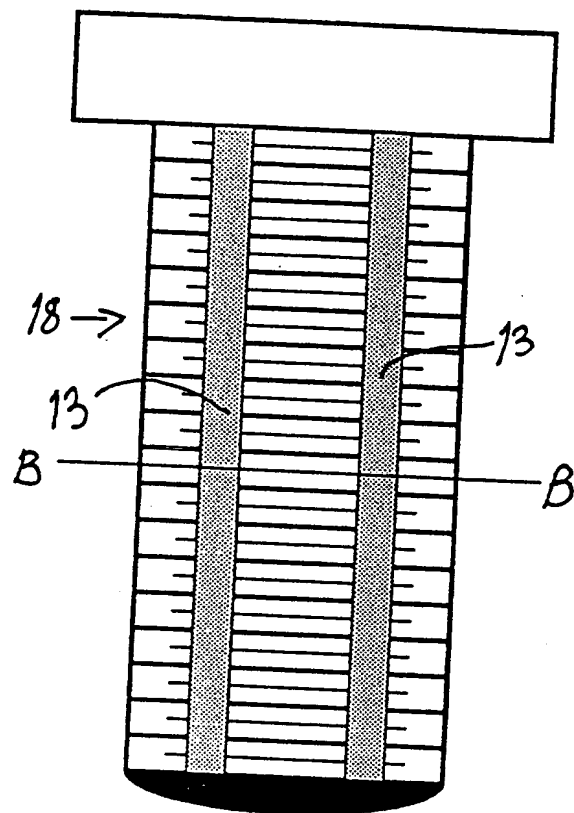


FIG. 6E

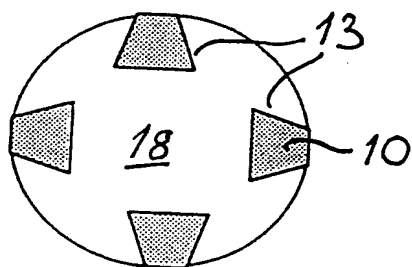
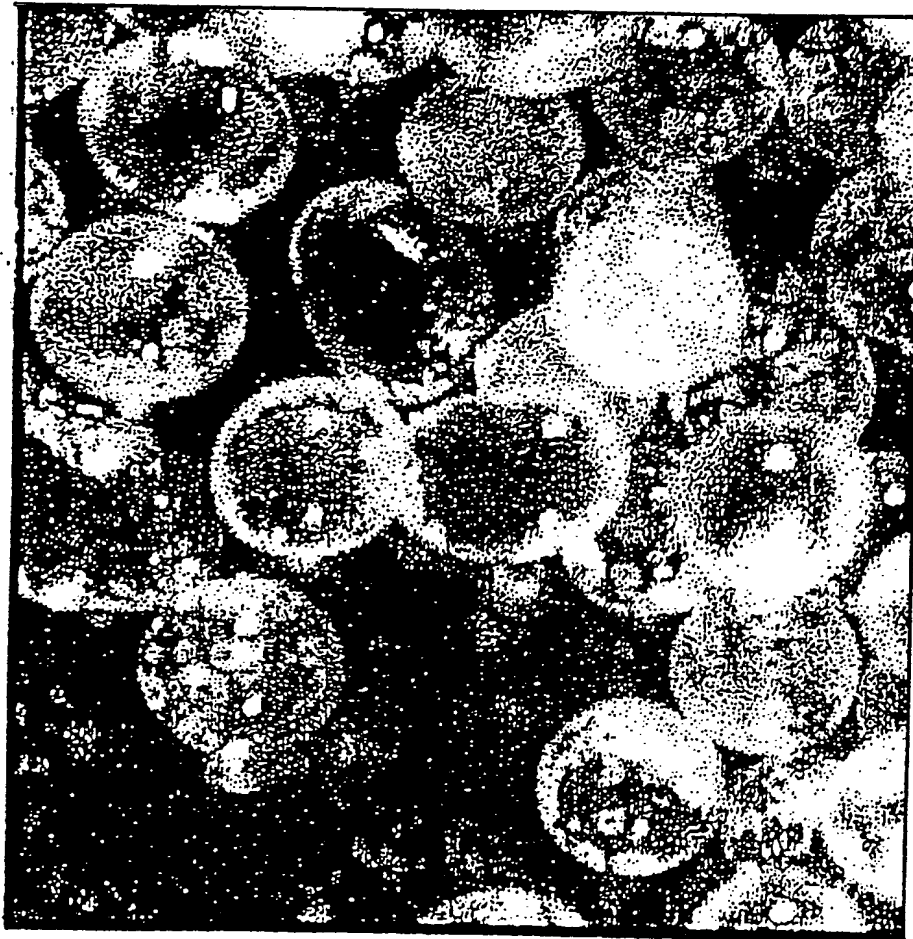


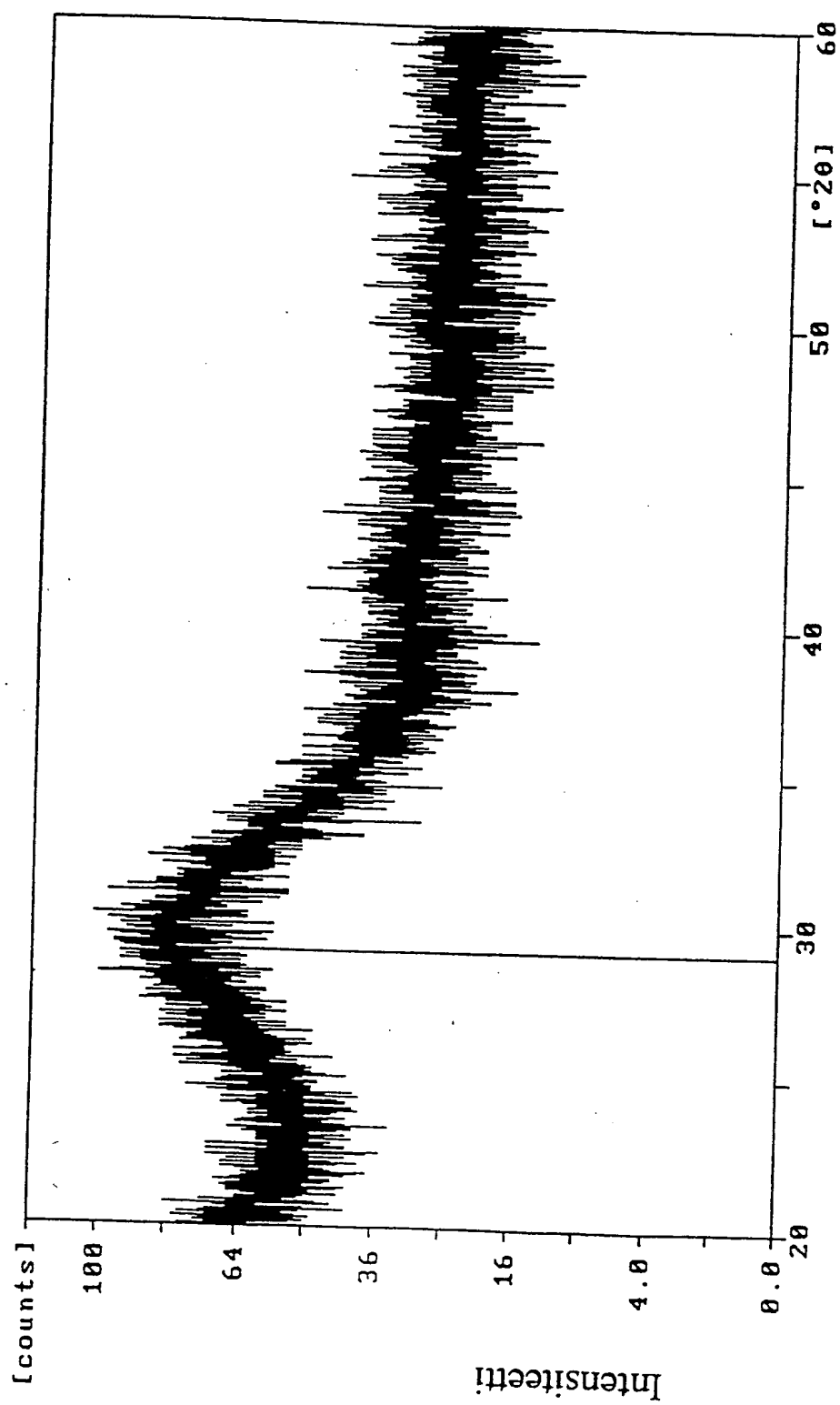
FIG. 6F

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG. 7



THIS PAGE BLANK (USPTO)



Goniometrikulma

FIG. 8A

THIS PAGE BLANK (USPTO)

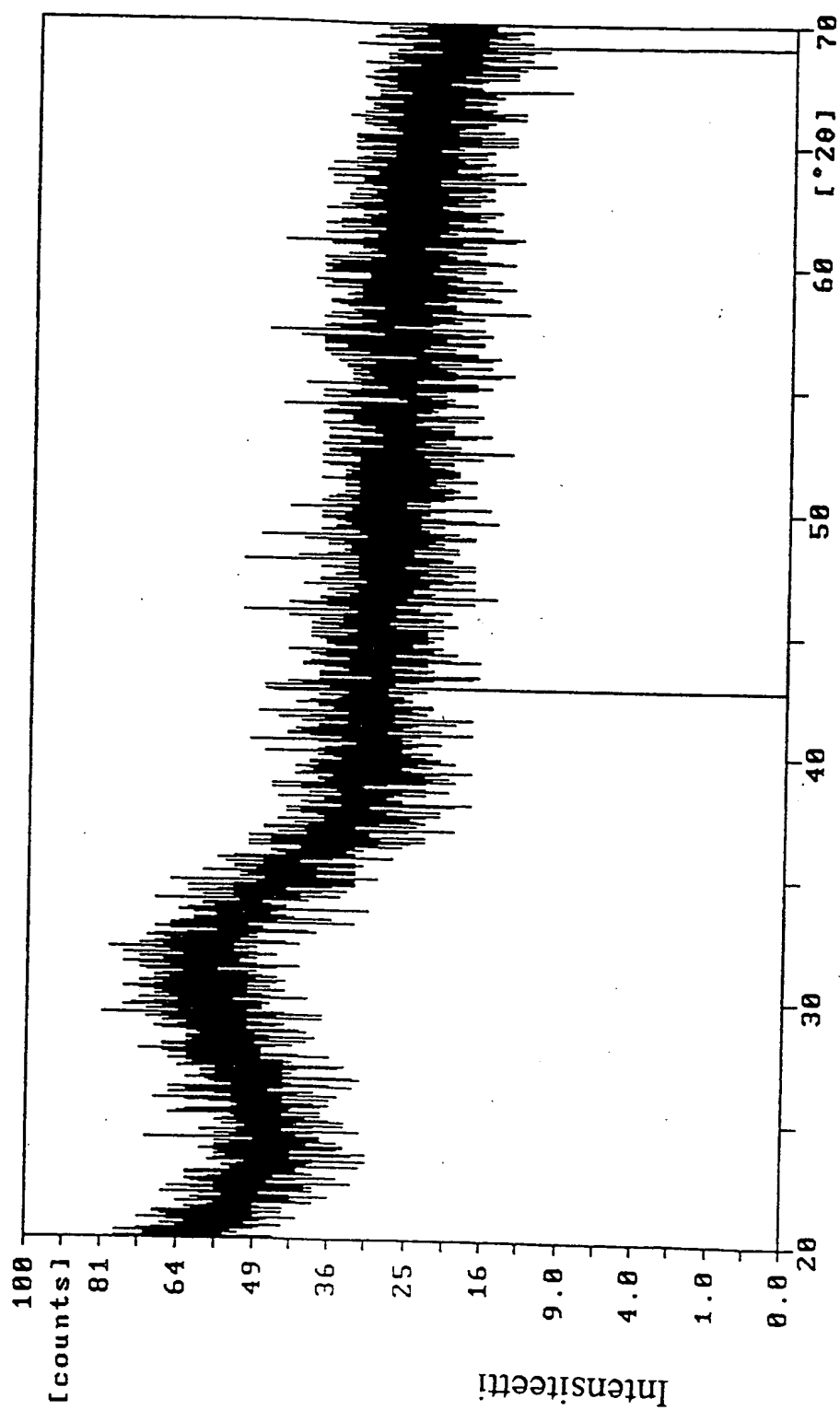
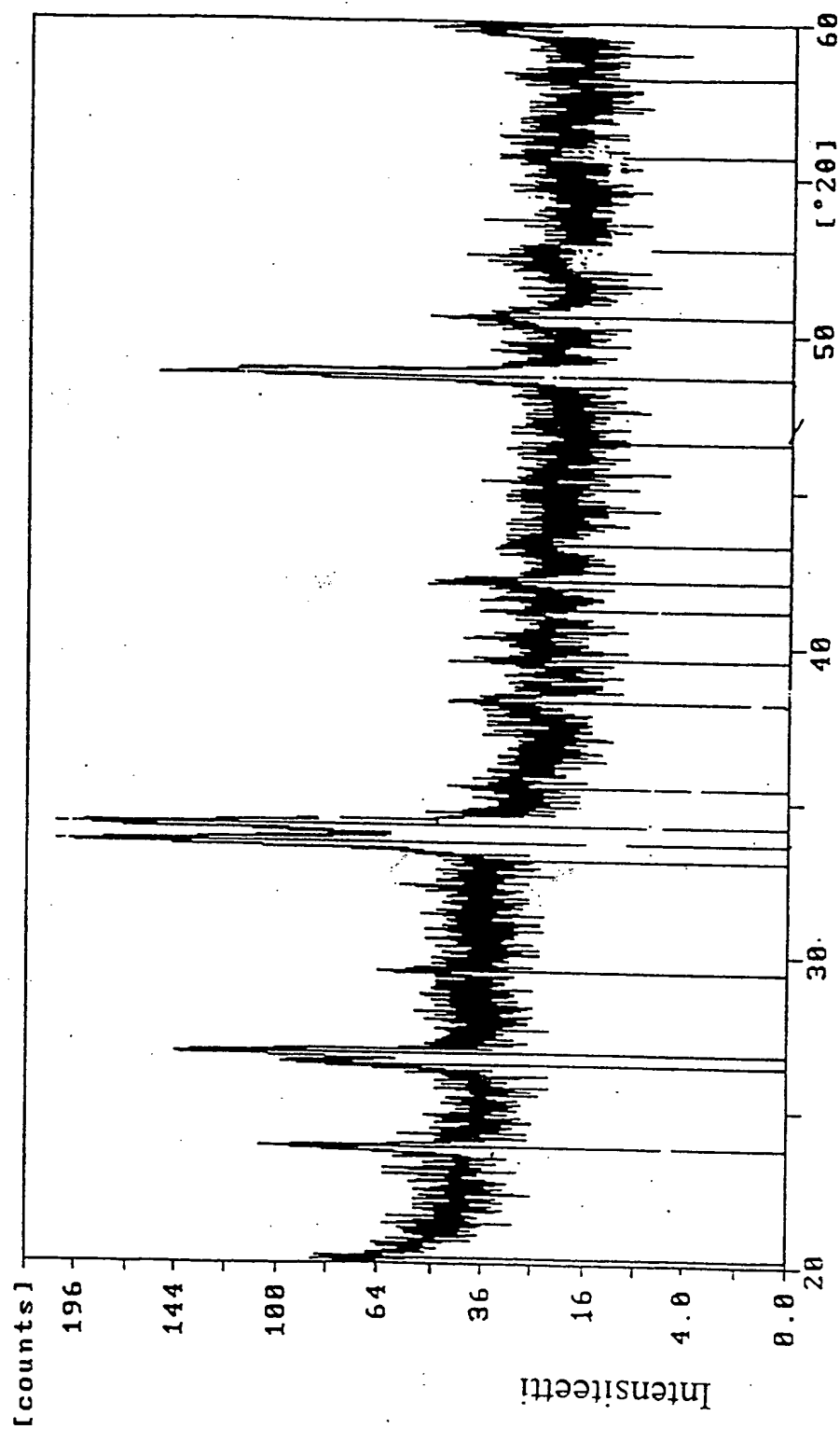


FIG. 8B Goniometrikulma

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Goniometrikulma

FIG. 8C

THIS PAGE BLANK (USPTO)

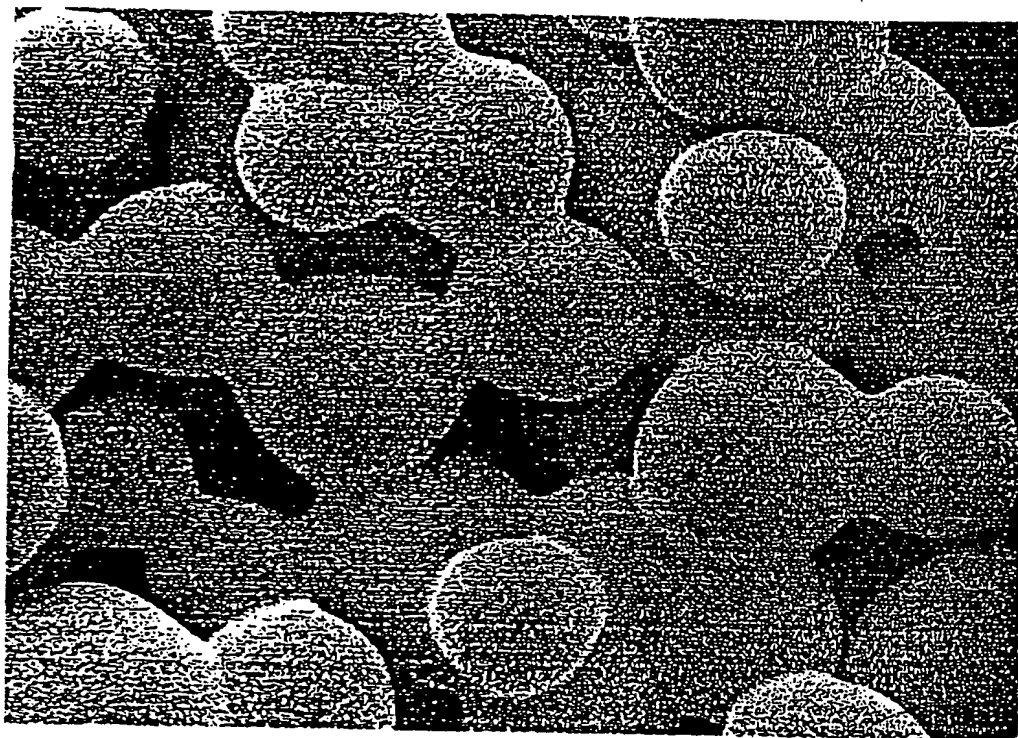


FIG. 9

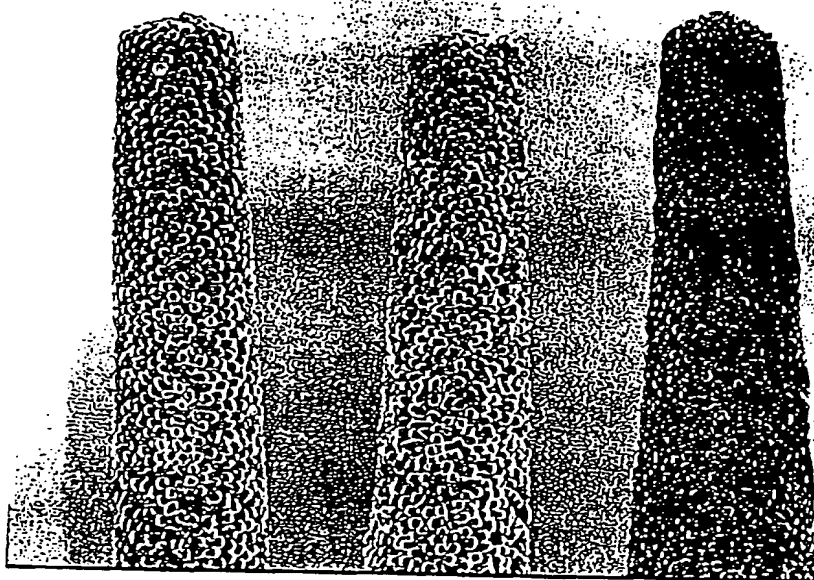
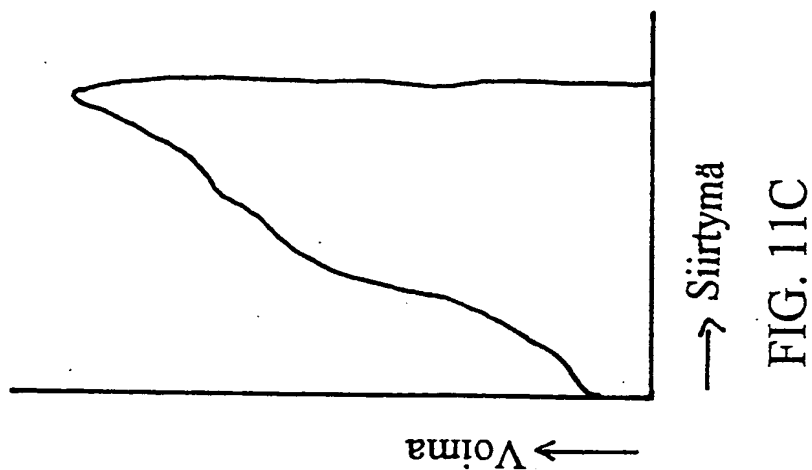
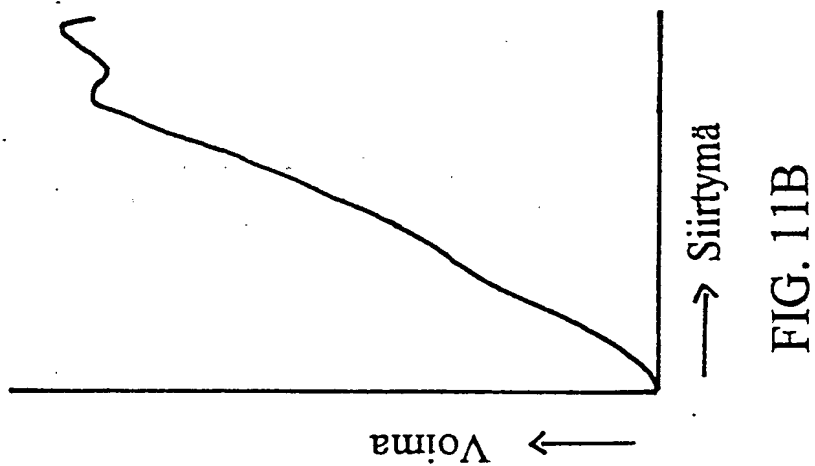
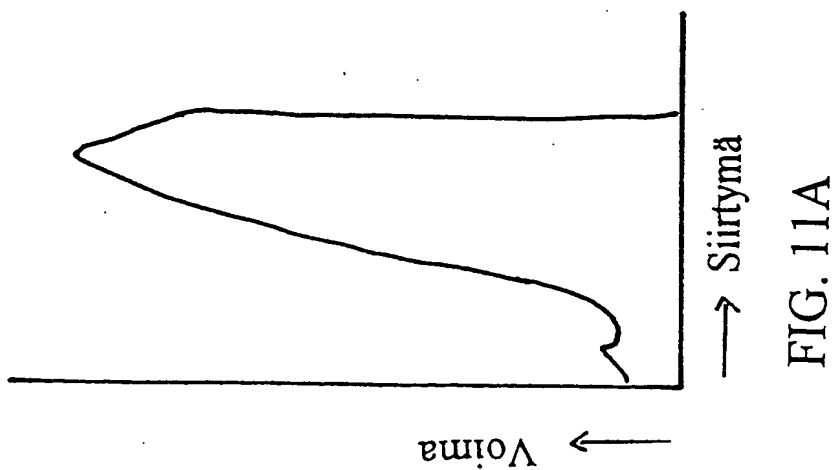


FIG. 10

THIS PAGE BLANK (USPTO)



THIS PAGE BLANK (USPTO)